

# Preemptív és preventív analgesia – a perioperatív fájdalomcsillapítás fontos eleme

Szedlák Balázs dr.<sup>1</sup> ■ Calin Mitre dr.<sup>2</sup> ■ Fülesdi Béla dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen

<sup>2</sup>Iuliu Hațieganu Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Kolozsvár/Cluj-Napoca, Románia

A szerzők áttekintik a preemptív analgesia definícióját, történetét, a koncepció fejlődésének legfontosabb lépcsőit, a kezdetektől napjainkig. Az élettani-kórélettani fejezetben ismertetjük a posztoperatív fájdalom létrejöttében kulcsszerepet játszó centrális szenzitizáció kialakulását, a háttérben zajló neurokémiai folyamatokat. A sebészi metszés okozta szöveti sérülés hatására kialakuló fájdalom mechanikus és gyulladásos komponensekből tevődik össze, aminek a posztoperatív fájdalomcsillapítás felépítése szempontjából kiemelt jelentősége van. Ennek megfelelően a megelőző szemléletű fájdalomcsillapítás nemcsak a preincizionális analgetikum adását jelenti, hanem magában foglalja több gyógyszercsoport egymást kiegészítő alkalmazását is, amit multimodális analgesiának nevezünk. Mindezen ismeretek végül a perioperatív szemléletű preventív fájdalomcsillapítás koncepciójában váltak teljessé, mely a beteg gyógyszeres és pszichés műtéti felkészítésén túl a preemptív (preoperatív), az intraoperatív és a posztoperatív analgesia teljes eszköztárát is felhasználja. A gyakorlat szempontjából kiemelten fontos a műtétspecifikus fájdalomcsillapítás, mely figyelembe veszi a különböző műtéti beavatkozások okozta szöveti trauma és fájdalom eltérő mértékét és jellegét is. Orv Hetil. 2018; 159(17): 655–660.

**Kulcsszavak:** preemptív, preventív, analgesia, centrális szenzitizáció, fájdalom

## Preemptive and preventive analgesia – an important element in perioperative pain management

In this review, the definition and history of preemptive analgesia and the progress of its conception will be summarized. In the physiology-pathophysiology chapter, central sensitization, the key component of the evolution of postoperative pain, and the neurochemical processes in its background will be explored. Tissue damage caused by surgical incision consists of mechanical and inflammatory components, and it has high importance in the postoperative pain management. The preemptive approach of pain management means more than just preincisional analgesia, it includes the application of multifaceted synergistic medication at the same time accordingly. All of these knowledges finally became complete in the conception of the perioperative approach of preventive pain management, which covers the premedication and mental support of a patient in the preoperative setting, furthermore consumes the whole armamentarium of the preemptive (preoperative), intraoperative and postoperative analgesia regimen as well. In practice, procedure-specific pain management should be highlighted, since it is based on the different extents and types of tissue trauma caused by various operations.

**Keywords:** preemptive, preventive, analgesia, central sensitization, pain

Szedlák B, Mitre C, Fülesdi B. [Preemptive and preventive analgesia – an important element in perioperative pain management.] Orv Hetil. 2018; 159(17): 655–660.

(Beérkezett: 2018. január 8.; elfogadva: 2018. január 25.)

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

## Rövidítések

COX = ciklooxigenáz; GABA = gamma-amino-vajsav; NMDA = N-metil-D-aszpartát; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő; PCA = (patient-controlled analgesia) betegkontrollált gyógyszeradagoló pumpa

A preemptív (megelőző) analgesia definíció szerint a sebészi bőrmetszés előtt alkalmazott fájdalomcsillapítást jelenti. Célja már a szöveti trauma kialakulása előtt, a nociceptív (fájdalomérző) információk központi idegrendszerbe való bejutásának szabályozása, megakadályozása, aminek eredményeként nemcsak a műtét utáni akut fájdalom mérsékelhető jelentősen, hanem a központi idegrendszer szenzitizációja következtében kialakuló krónikus posztoperatív fájdalomszindrómák kialakulása is megelőzhető. A preemptív analgesia gyakorlata számos módszert foglal magában a helyi érzéstelenítéstől a különböző támadáspontú szisztémás analgetikumok használatáig, akár önmagukban, akár egymással kombinálva. Az eredeti koncepció ugyan már több, mint százéves, jelentősége azonban napjainkra sem csökkent, sőt az egynapos sebészeti ellátástól a nagyobb műtétekig a perioperatív ellátás szerves részét képezi. A klasszikus, csak gyógyszeres intervención alapuló fájdalomcsillapítás az elmúlt években egy komplexebb, számos egyéb modalitást és a teljes perioperatív időszakot is magában foglaló koncepciónak, a preventív analgesiának a részévé vált.

## Történeti áttekintés

A preemptív analgesia első leírója és alkalmazója egy amerikai sebész, *George Washington Crile* volt, aki 1913-ban közölte az általa „anociassociation” névre keresztelt eljárást [1]. Ennek során a sebészi beavatkozás megkezdése előtt helyi érzéstelenítővel infiltrálták a tervezett metszés vonalát, majd a műtétet kloroformanesztéziában végezték el. Megfigyelései szerint a szöveti trauma okozta fájdalmat az általános anesztézia (narkózis) csak részben tudta elnyomni, lokális érzéstelenítéssel kombinálva azonban nemcsak a műtét után közvetlenül jelentkező sebfájdalmat tudták jelentősen mérsékelni, hanem a fájdalmas hegek kialakulásának gyakoriságát is csökkenteni lehetett. Bár a módszer már első látásra is számos előnyt mutatott, ennek ellenére a korabeli orvosi gyakorlatban nem vált általánossá.

Hetven évvel később *Clifford J. Woolf* újra megvizsgálta a koncepciót, és az általa megalkotott állatkísérletes modell eredményei alapján a perifériás mechanizmus mellett felvetette a központi idegrendszer fájdalom mediálta változásainak jelentőségét [2]. Ezt a teóriát azután *Wall* segítségével vizsgálta tovább, s kimutatták, hogy a központi idegrendszer fájdalominger hatására kialakuló változásainak megelőzéséhez kevesebb szisztémás opiát szükséges, mint a már kialakult változások visszafordításához [3]. A nociceptív ingerek okozta központi ideg-

rendszeri változásokat centrális szenzitizációnak nevezték el, mely a műtét utáni tartós fájdalom kialakulásának alapja [4]. Érdekes megfigyelés volt, hogy a preemptív analgesia jobb hatású volt gyulladásos modellek (inflammatorikus stimulus), mint bőrmetszés okozta mechanikai sebzés (noxious stimulus) esetén [5, 6]. A további kutatások azonban fényt derítettek arra, hogy a műteti sebzés korai mechanikus szöveti traumáját a posztoperatív szakban a sebgyógyuláshoz kapcsolódó gyulladásos folyamat követi, s a preemptív fájdalomcsillapítás mindkét fázisban előnyös lehet.

A kedvező empirikus eredményeket követően a preemptív preoperatív analgesia fogalmát *Wall* vezette be a klinikai gyakorlatba [7]. Számos humán klinikai vizsgálatot végeztek műteti metszés előtti vagy utáni (preincizi-onális versus posztincizi-onális) alkalmazás formájában, melyek azonban nem igazoltak olyan egyértelműen kedvező eredményeket, mint a korábbi állatkísérletek [8–13]. Ennek hátterében a műteti típusok (a nociceptív inger nagysága, tartóssága) és a fájdalomcsillapítási módszerek sokfélesége állt. A legújabb tanulmányokban az epiduralis analgesia és a nemszteroid gyulladásgátló szerek (NSAID) alkalmazása hozta a legjobb eredményt [14–18].

## Élettani-kórélettani háttér

A fájdalom a szöveti károsodás következtében létrejövő, kellemetlen szubjektív érzet. Intenzitása (gyenge, közepes, erős), minősége (éles, tompa, égő), időbeli (átmeneti, időszakos, állandó) és térbeli (felszínes, mély, lokalizált, generalizált) kiterjedése a kiváltó októl függően (nociceptív, gyulladásos, neuropátiás, funkcionális) változatos lehet.

Rendeltetése szerint a fájdalom adaptív és maladaptív lehet. Adaptív, ha célja a szervezet károsító behatásokkal szembeni védelme, a gyógyulás elősegítése. Maladaptív esetben a központi idegrendszer kóros működését jelzi, a fájdalom mint betegség áll fenn.

Élettani szempontból a szövetkárosító (noxious) inger a perifériás fájdalomérző receptorok (nociceptorok) felől, az érzőidegeken (velőshüvely nélküli C-rostok és vékony velőshüvelyes A $\delta$ -rostok), a gerincvelőn, az agytörzson és a thalamuson keresztül éri el az agykérget, ahol a fájdalom tudatosul, továbbá a kiváltó ingerhez társul a szövetkárosodás ténye, ami elősegíti a fájdalom okának elkerülését, ezáltal a sérülés kialakulását vagy annak súlyosbodását. Ha a szövetkárosodás mindezek ellenére létrejön, a fájdalom célja a sérült rész kímélése, tehermentesítése. Ennek legjobb példája a gyulladásos fájdalom, mely mindaddig fennáll, amíg a sebgyógyulás véget nem ér.

A maladaptív fájdalom (neuropátiás, funkcionális) szövetsérülés vagy sebgyógyulás nélkül jön létre, a központi idegrendszer kóros működésének következményeként. Fájdalom jelentkezhet a normálistól nagyobb intenzitással és/vagy időtartamban (hyperalgesia), vagy nem szö-

vetkárosító inger hatására (allodynia), mely utóbbi folyamatban az alapvetően tapintási információt továbbító A $\beta$ -rostok is szerepet játszanak. Míg az adaptív fájdalom többféle módon, hatásosan kezelhető, a maladaptív forma csak nehezen uralható.

A szöveti receptorok felől a központi idegrendszerbe jutó nociceptív információ mind a perifériás, mind a centrális neurális komponensek fokozott érzékenységet eredményezi. A nociceptorok szintjén a sérült sejtekből kiszabaduló anyagok (például kálium, adenosin-trifoszfát), a pH-csökkenés, továbbá az odavándorló gyulladásos sejtek által kibocsátott molekulák (citokinek, kemokinek [bradikinin, prosztaglandin E<sub>2</sub>], növekedési faktorok) összessége, az úgynevezett „szenzitizáló elegy” felelős a fájdalomérző receptorok ingerületbe kerüléséért, ami emellett számos környező idegvégződést – az ingerküszöbük csökkentése által – érzékenyít (hiperszenzibilizál), létrehozva a seb körüli fájdalmas övezetet. A sebgyógyulással a felszabaduló anyagok mennyisége és ezzel együtt a fájdalom intenzitása is csökken.

A perifériás szenzitizációt eredményező nociceptív információ az érző idegrostok mentén eléri a gerincvelő hátsó szarvát, ahol nemcsak továbbhalad a magasabb neurális központokba, hanem a perifériához hasonló szenzitizációt eredményez. E folyamat helyszíne az érzőideg centrális ága és a gerincvelő hátsó szarvi idegsejtjei közötti szinapszis. Az itt felszabaduló kémiai anyagok mennyisége arányos a perifériás fájdalominger intenzitásával és időtartamával, ennek megfelelően a primer fájdalominformáció gyors továbbítása mellett egy lassúbb folyamat, további kemokinek megjelenése is zajlik, ami végső soron a krónikus fájdalom kialakulásáért lesz felelős. Az érzőideg centrális terminálásánál található preszinaptikus receptorok (például az opiátok és a gabapentin hatáshelyei) alapvetően a fájdalominger centrális propagációjának blokkolásában játszanak szerepet, aktiváláskor ioncsatornák gátlásával akadályozzák a neurotranszmissziót, s ezzel mérsékelni tudják a posztzinaptikus kemokinfelszabadulást. Ez utóbbi folyamat egyik kulcsa a posztzinaptikusan elhelyezkedő, glutamát által aktivált NMDA (N-metil-D-aszpartát)-receptor, mely a centrális szenzitizáció során foszforilálódik, ezzel együtt a sejt felszíni reprezentációja és aktivitása nő, ezáltal a gerincvelő hátsó szarvában található idegsejtek könnyebben aktiválhatók lesznek (wind-up jelenség). Ez a folyamat vezet az A $\beta$ -rostok által közvetített, nem szövetkárosító ingerek hatására jelentkező allodynia, valamint a sebész helyén jelentkező primer hyperalgesia kialakulásához, továbbá a sebet körülvevő területek nem noxius inger hatására fellépő fájdalmához (szekunder hyperalgesia). Időben kissé később manifesztálódva, a gyulladásos sejtek által termelt humorális faktorok hatására bizonyos gének transzkripciója fokozódik, aminek következtében például a ciklooxygenáz-2 (COX2) mennyisége is megnő. Az általa termelt prosztaglandin E<sub>2</sub> pre- és posztzinaptikusan hatva teljesíti ki a centrális szenzitizációt. Az utolsó és nem teljesen ismert eleme a folyamatnak

1. táblázat | A preemptív analgesia ajánlott gyógyszerei és beviteli lehetőségeik

Gyógyszer	Beviteli mód
Paracetamol	Szisztémás (per os, iv.)
NSAID (például diklofenák)	Szisztémás (per os, iv.)
NMDA-receptor-antagonista (például ketamin)	Szisztémás (iv.), centrális idegblokád
$\alpha$ 2-agonista (például klonidin, dexmedetomidin)	Szisztémás (per os, iv.)
Opioid/opiát (például fentanil/morfin)	Szisztémás (iv.), centrális idegblokád
Lokálanesztetikum (például lidokain, bupivakain)	Helyi érzéstelenítés, perifériás vagy centrális idegblokád

a neuromodulációért felelős központi idegrendszeri leszálló impulzusokat közvetítő, gerincvelői glicin-erg és GABA (gamma-amino-vajsav)-erg-gátló idegsejtek apoptózisa. A feltehetően a jelentős glutamátszint hatására létrejövő pusztulásuk jelentősen hozzájárul a gerincvelő hátsó szarvában található idegsejtek fokozott ingerelhetőségéhez és ezzel a centrális szenzitizáció okozta tartós fájdalom kialakulásához [19–22].

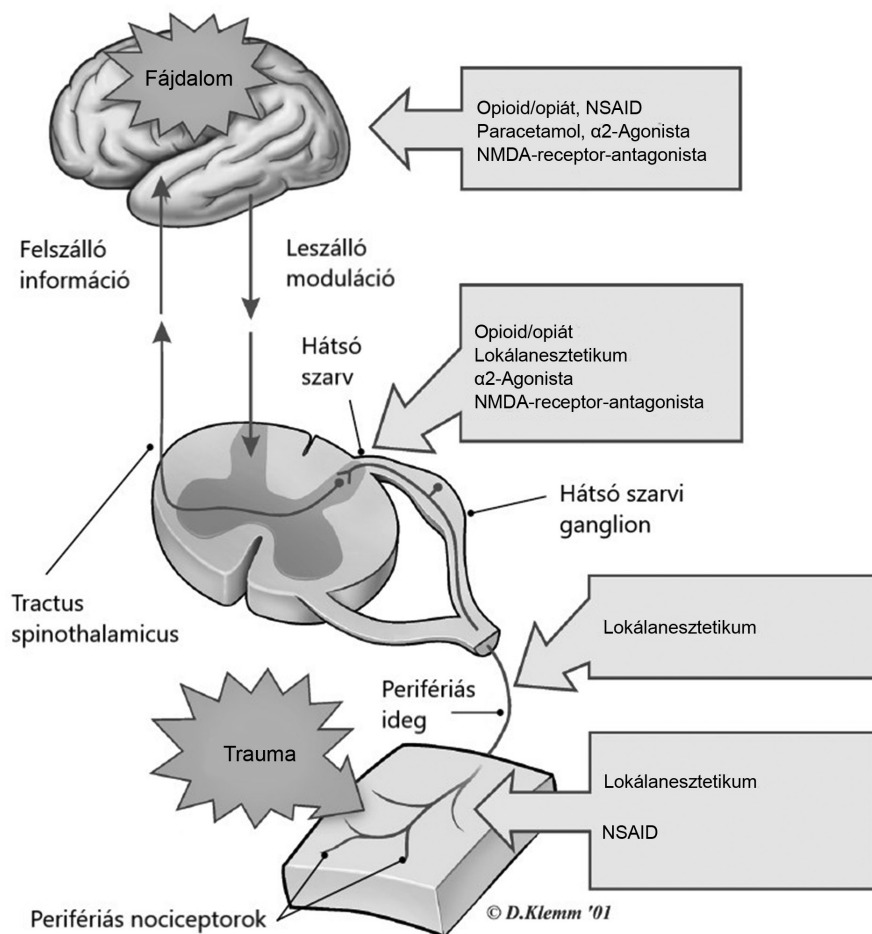
Mindezek alapján érthető, hogy a megfelelő minőségű fájdalomcsillapítás, mely az akut fájdalom létrejöttét és/vagy megszüntetését mellett a krónikus fájdalom kialakulásának megelőzését is célozza, többféle, eltérő támadáspontú analgetikum használatán alapul.

## Gyógyszeres eszköztár

A preemptív analgesia sikeres felépítéséhez lényegében az összes analgetikumtípus felhasználható. Az alkalmazás előtt érdemes megfontolni az adott fájdalomcsillapító szer előnyeit és mellékhatásspektrumát, valamint a beviteli lehetőségeket is. A preemptív analgesia ajánlott gyógyszereit és a beviteli módokat az 1. táblázat tartalmazza.

Mindezek alapján a műtéti metszés helyétől a központi idegrendszerig haladva több lehetőség is adódik, az 1. ábrának megfelelően. Az egyes gyógyszer csoportok tekintetében néhány kiemlést érdemlő szempont:

- a mindennapi gyakorlat szempontjából a premedikáció gyógyszerei közé beépített per os paracetamol és/vagy NSAID preferált;
- az NMDA-receptor-agonisták esetében az összefoglaló tanulmányok nem tudtak érdemi előnyt kimutatni preemptív alkalmazás kapcsán;
- az opioid/opiát csoport tagjainak szisztémás használata csak a műtéti metszés után javasolt, mert preincizionalis fájdalomcsillapítás esetén hyperalgesia fordulhat elő, azonban a regionális anesztézia (például epiduralis fájdalomcsillapítás) preoperatív felépítése során a lokálanesztetikum hatásának potenciálására továbbra is javasoltak [16];



1. ábra | A preemptív analgesia lehetőségei a beviteli hely függvényében (az eredeti ábra [22] módosítása)

- a lokálanesztetikumok tekintetében több beviteli hely is kínálkozik: helyi érzéstelenítés, perifériás idegblokkád, centrális (gerincközel) érzéstelenítés, katéter használatával 24–72 órás folyamatos perineuralis vagy epiduralis gyógyszeradás.

## Preventív analgesia

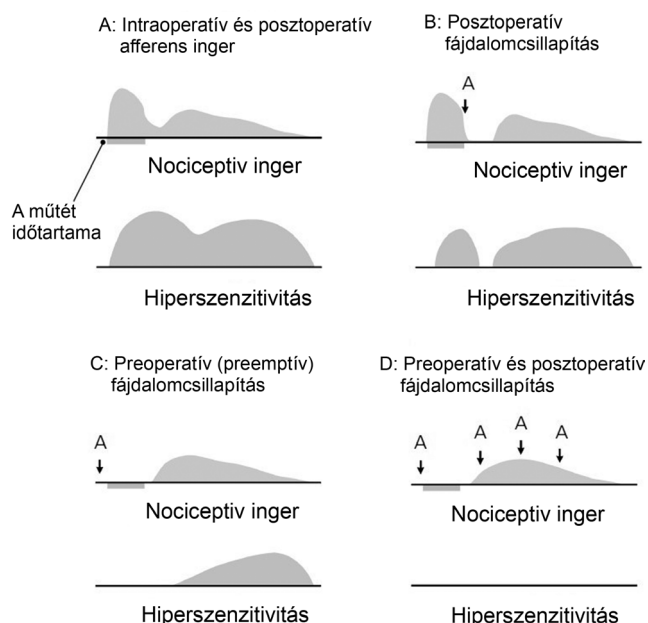
Az utóbbi évtizedekben a műtéti fájdalomcsillapítás gyakorlata fokozatosan átölelte a teljes perioperatív időszakot. Ennek a komplex rendszernek továbbra is egyik hangsúlyos eleme a preemptív analgesia, célja a centrális szenzitizáció megelőzése vagy csökkentése [23] (2. ábra). Definíció szerint olyan fájdalomcsillapítási eljárások tartoznak ide, melyek csökkentik az akut és/vagy a krónikus posztoperatív fájdalom intenzitását, valamint az analgetikumigényt a gyógyszerhatástartamot (több, mint 5,5-szeres felezési időt) meghaladóan is, függetlenül az alkalmazás idejétől [24]. Ezt a célt többféle hatáspontú gyógyszert/módszert alkalmazó, úgynevezett multimodális analgesia segítségével lehet a legkönnyebben elérni, melynek alapvető összetevői az NSAID-ok és a regionális anesztézia (kiemelten az epiduralis fájdalomcsillapítás) [25].

Időközben a beteg fájdalommentességét szolgáló gyógyszeres intervenciók mellé újabb elemek épültek be, melyek a műtéti stressz és az előkészületektől a hazabocsátásig ható pszichés teher csökkentését célozzák.

A preventív analgesia legfontosabb összetevői:

- perioperatív aneszteziológiai terv felállítása:
  - proaktív és individuális konzultáció a beteggel a perioperatív ellátásról,
  - aneszteziológiai anamnézis, esetleges korábbi perioperatív fájdalomcsillapítás minősége,
  - aktuális preoperatív fájdalom és annak kezelése, hatásossága, mellékhatások,
  - a várható posztoperatív fájdalom felmérése,
  - a fájdalomcsillapítási módszer megválasztása a kockázat-haszon értékelésével;
- a műtéti típus ismerete, annak alapján műtétspecifikus perioperatív fájdalomcsillapítás beállítása [26]:
  - tájékozott beleegyezés,
  - szükség esetén az alkalmazott eszköz használatának betanítása, például betegkontrollált gyógyszeradagoló pumpa (patient-controlled analgesia, PCA) esetén;
- posztoperatív konzultáció lehetősége, a perioperatív fájdalomcsillapítás kiértékelése.





2. ábra

A műtéti fájdalomcsillapítás időbeli lehetőségei (A – analgetikum-adás). A műtéti mechanikus sebészeti fájdalomingerét a posztoperatív szakban a sebgyógyulás gyulladásos folyamatainak nociceptív ingerei követik, ezért a preoperatív (preemptív) és posztoperatív analgesia biztosítása egyaránt fontos a fájdalommentesség elérése és a centrális szenzitivizáció megelőzése céljából (az eredeti ábra [22] módosítása)

A preventív analgesia koncepciója számos, addig fájdalomcsillapítás céljára nem vagy csak ritkán használt gyógyszer kipróbálását, majd alkalmazását eredményezte. Klinikai vizsgálatok igazolták a szteroidok, a COX2-gátlók, a gabapentinoidok és az iv. lidokain hatásosságát is [27–37].

## Következtetés

A preemptív analgesia eredeti, százévesnél is idősebb koncepciójának fejlődése nem volt töretlen. Hatásosságát számos alkalommal megkérdőjelezték, de kutatása és klinikai alkalmazása újra és újra előtérbe került. Elgondolkodtató, hogy már Crile többféle fájdalomcsillapító komponens egyidejű alkalmazását javasolta a jobb hatás eléréséhez, így nemcsak a preoperatív (preemptív), hanem a napjainkban multimodálisnak nevezett analgesia-nak is lefektette az elméleti alapjait [38]. A műtéti szövetsérüléshez, majd a sebgyógyuláshoz kapcsolódó fájdalom mechanikus és gyulladásos komponenseinek, illetve a molekuláris szinten zajló biokémiai folyamatoknak az alaposabb megismerése és megértése, a centrális szenzitivizáció jelentőségének felismerése vezetett el az egész műtéti időszakot átölelő (perioperatív) fájdalomcsillapítás gyakorlatáig, mely végül a preventív analgesia formájában nyerte el teljességét.

**Anyagi támogatás:** A közlemény a Nemzeti Kutatók Projekt 2.0 támogatásával készült (témafelelős: Fülesdi Béla).

**Szerzői munkamegosztás:** Valamennyi szerző részt vett az irodalom keresésében, a közlemény egyes részeinek megírásában.

**Érdekltségek:** A szerzők egyike sem rendelkezik olyan érdekltséggel, amely a közlemény tartalmát szakmai szempontból befolyásolná.

## Irodalom

- [1] Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation. *Lancet* 1913; 185: 7–16.
- [2] Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686–688.
- [3] Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett*. 1986; 64: 221–225.
- [4] Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993; 77: 362–379.
- [5] Kissin I, Lee SS, Bradley EL Jr. Effect of prolonged nerve block on inflammatory hyperalgesia in rats: Prevention of late hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 224–232.
- [6] Brennan TJ, Umali EF, Zahn PK. Comparison of pre- versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1997; 87: 1517–1528.
- [7] Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289–290.
- [8] Gordon SM, Dionne RA, Brahim J, et al. Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain. *Pain* 1997; 70: 209–215.
- [9] Bugged GJ, Cárcamo CR, Mertens RA, et al. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Reg Anesth*. 1990; 15: 130–133.
- [10] Tverskoy M, Cozakov C, Ayache M, et al. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg*. 1990; 70: 29–35.
- [11] Ding Y, White PF. Post-herniorrhaphy pain in outpatients after pre-incision ilioinguinal-hypogastric nerve block during monitored anaesthesia care. *Can J Anaesth*. 1995; 42: 12–15.
- [12] Langer JC, Shandling B, Rosenberg M. Intraoperative bupivacaine during outpatient hernia repair in children: A randomized double blind trial. *J Pediatr Surg*. 1987; 22: 267–270.
- [13] Johansson B, Hallerback B, Stubberod A, et al. Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after inguinal hernia repair. *Eur J Surg*. 1997; 163: 372–377.
- [14] Shir Y, Raja SN, Frank SM. The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesia requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1994; 80: 49–56.
- [15] Ong CK, Lirk P, Seymour RA, et al. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005; 100: 757–773.
- [16] Campiglia L, Consales G, De Gaudio AR. Pre-emptive analgesia for postoperative pain control. *Clin Drug Investig*. 2010; 30(Suppl 2): 15–26.
- [17] Molnár Cs, Simon É, Kazup Á, et al. A single preoperative dose of diclofenac reduces the intensity of acute postcraniotomy headache and decreases analgesic requirements over five postoperative days in adults: A single center, randomized, blinded trial. *J Neurol Sci*. 2015; 353: 70–73.

- [18] Pálóczi B, Kazup Á, Nemes R, et al. Effects of diclofenac premedication, as preventive analgesia on post thoracotomy pain and lung function test values. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29(Suppl 2): S44–S45.
- [19] Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia – Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitisation. *Anesth Analg.* 1993; 77: 362–379.
- [20] Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 441–451.
- [21] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10: 895–926.
- [22] Gyulaházi J. Mechanism of pain sensation development. New results in neurophysiology of pain, relating with neuroscience. [A fájdalomélmény kialakulásának mechanizmusa. A fájdalom neurofiziológiájának új eredményei az idegtudomány tükrében.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 2093–2100. [Hungarian]
- [23] Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1979–1984.
- [24] Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152(Suppl 3): S2–S15.
- [25] Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Preventive analgesia: Quo vadimus? *Anesth Analg.* 2011; 113: 1242–1253.
- [26] Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: What do they really mean? *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134: 85S–93S.
- [27] Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. Procedure-specific pain management and outcome strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014; 28: 191–201.
- [28] Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013; 110: 191–200.
- [29] Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012; 115: 428–442.
- [30] Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, et al. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature. *AORN J.* 2015; 101: 94–105.e8.
- [31] Steinberg AC, Schimpf MO, White AB, et al. Preemptive analgesia for postoperative hysterectomy pain control: systematic review and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217: 303–313.
- [32] Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98: 1050–1055.
- [33] Borsodi M, Nagy E, Darvas K. Diclofenac/orphenadrin as a combined analgetic in post-operative relief of pain. [Diclofenac/orphenadrin kombinált analgetikum a posztoperatív fájdalomcsillapításban.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 1847–1852. [Hungarian]
- [34] Hupuczi P, Gál J. Obstetrical aspects of perioperative medicine. [A perioperatív medicina szülészeti aspektusai.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 1147–1151. [Hungarian]
- [35] Sipos P, Ondrejka P. Fast track colo-rectal surgery. [„Fast track” vastagbélsebészet.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 963–969. [Hungarian]
- [36] Hodinka L, Bálint G, Budai E, et al. Peroral and transdermal application of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of regional musculoskeletal pain syndromes. [Nem szteroid gyulladáscsökkentők peroralis és transzdermalis alkalmazása regionális mozgásszervi fájdalmi szindrómákban.] *Orv Hetil.* 2017; 158(Suppl 3): 3–30. [Hungarian]
- [37] Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J.* 2014; 90: 222–227.
- [38] Crile GW, Lower WE. Anoci-association. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1914.

(Fülesdi Béla dr.,  
*Debrecen*, Nagyerdei krt. 98., 4032  
 e-mail: fulesdi@med.unideb.hu)

## A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
 Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága:** edit.budai@akademai.hu  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**